

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 290

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'ÉTAT)

PAR

Claude, Marius, Roger LESSERTISSEUR

Né le 14 Juillet 1929, à ROUEN (Seine-Maritime)

présentée et soutenue publiquement le

**ASSOCIATION CORTISONE (et ses dérivés)
ET RADIOTHERAPIE.**

**CONTRIBUTION A LA PROPHYLAXIE
ET AU TRAITEMENT DES ACCIDENTS
DE LA ROENTGENTHERAPIE.**

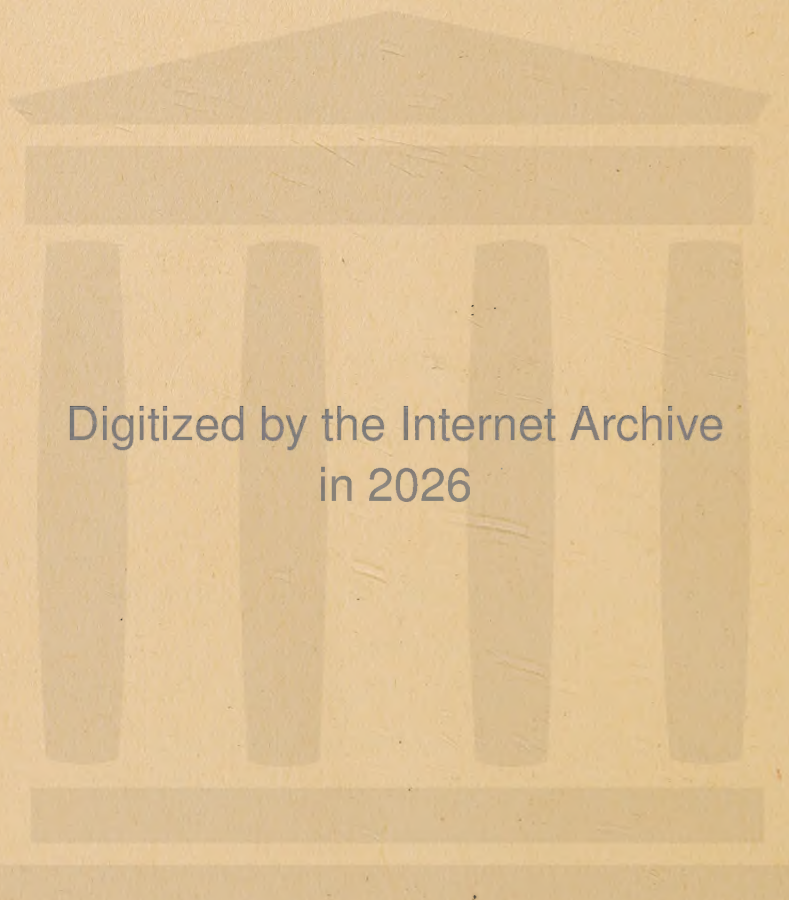
**RENFORCEMENT DE L'ACTIVITÉ
THÉRAPEUTIQUE DES RAYONS X.**

Président : Monsieur H. DESGREZ (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Cosimir Delavigne
PARIS - VI^e

1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548802_0033

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROcq, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie		CORDIER
Anatomie pathologique		DELARUE
Bactériologie		FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. } et aux Sports		CHAILLET-BERT
Biologie Médicale		FAUVERT
Cancérologie méd., sociale		BERNARD J.
Carcinologie		REDON
Chimie Méd.		JAYLE
Clinique Chir.	{ Hôtel-Dieu	MENEGAUX
	{ Salpêtrière	MOULONGUET
	{ Cochin	QUENU
	{ Beaujon	SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire		G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et } orthop.		MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie		MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et } d'orthop.		FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.		MATHEY
Clinique de la Tuberculose		BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.		PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.		LELONG
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques		DEGOS
Clinique des mal. du sang		MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.		ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.		CATHALA
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET

Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
Cliniques Médicales	BARIETY
	JUSTIN-BESANÇON
	MGREAU
	de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY
	RADOT
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL
	VARANGOT
	LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologi et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIPE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G. Melle GAU- THIER V. BUSSE GOUYGOU	Pat. chir.	(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB OLIVIER (Cl.) POILLIEUX THOMERET VERNE (J.M.)
Ana.Path.	(CHRISTOL NEVOT	Pat.expéri- ment.	(MAURICE LOEPER BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFROMM
Bactériologie	(BOURLIERE ETTORI POLONOVSKI J. DUPERRAT TUCHMANN COUJARD N. CORNET BOYER DEPARIS BASTIN DEROBERTE GAULTIER HADENGUE DAVID LHERMITTE GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY	Path.Med.	(POLONOVSKI Cl. MOZZICONACCI JOSEPH Melle LEVY BARGETON DEJOURS PARROT DJOURNO GUGEROT KREIS BARUK PICHOT
Biol. Méd.			
Chimie méd.			
Dermato-syph.			
Embryologie			
Histologie			
Hydrologie			
Hygiène			
Mal.infect.			
Médecine)			
légale et			
du Trav.)			
Neurochir.			
Neurologie			
Obstétrique			
Ophtal- mologie)	(BREGEAT DESVIGNES	Pédiatrie	
Orthopédie	JUDET	Pharmacol.	
Oto-rhino- laryngol.)	(AUBRY MADURO	Physiol.	
Parasito.	BRUMPT	Physique)	(DJOURNO GUGEROT
Parasito.col.	CHABAUD ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX	Pneumo-phtis.	KREIS
Pat. chir.		Psychiatrie	(BARUK PICHOT

	MM.		MM.
Psych. infant.	N...	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE
Stomato.	{ CHAPUT Mme CERNEA		

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens

M. LE LORIER.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	N...
	{ HUGUIER		{ DREYFUS
Clin. Chir.	{ LEGER	Clinique Méd.	{ HAGUENAU
	{ PADOVANI		{ KOURILSKY
	{ ROUX		
Clinique)	{ ECALLE		
obstét.)	{ MAYER		
Clin. opht.	OFFRET		

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
Bibliothécaires { Melles DUMAITRE
LE NOIR
LAURENT
QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs
et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

A ma Mère et à mon Frère Pierre
Trop tôt disparus.

A mon Père, le Docteur Maurice LESSERTISSEUR

Avec toute ma reconnaissance
et mon affection.

A ma Femme,

Avec toute ma tendresse.

A tous les Miens

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur H. DESGREZ

Professeur de Radiologie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu accepter la
présidence de cette thèse.

Respectueux hommage.

Au Docteur JOUSSEAUME, trop tôt disparu

Directeur de l'Ecole préparatoire de
Médecine de Rouen

Aux Docteurs POTEZ et FLEURY

ancien Directeur et Directeur de l'Ecole
de Médecine de plein exercice de Rouen

Aux Docteurs DORDAIN, DUPREY, FLOURENS, GREZE,
JOUANNEAU, LAURET, PETIT, RAMBERT, REVERSE,
STEWART

Médecins des Hôpitaux de Rouen,

dont l'enseignement clinique
nous a été si profitable.

Aux Docteurs DAILLY, GEFFROY, GUERBET, MICHON,
SALPIN-JALOUSTRE, SCHRUB

dont les leçons théoriques nous
ont été si précieuses au cours
de nos années d'études.

ASSOCIATION CORTISONE (et ses dérivés) ET
RADIOTHERAPIE.

CONTRIBUTION A LA PROPHYLAXIE ET AU TRAITEMENT
DES ACCIDENTS DE LA ROENTGENTHERAPIE

RENFORCEMENT DE L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE DES
RAYONS X

INTRODUCTION

-:-

La Roentgenthérapie peut être à l'origine de deux classes d'accidents : généraux et locaux, heureusement très rares de nos jours.

Dans cette étude, nous rechercherons l'effet sur chacun d'entre eux d'une association à titre préventif ou curatif de dérivés cortisoniques administrés par voie générale ou locale. Mais l'étude clinique et pratique de cette association ne peut être entreprise qu'après un rappel succinct des travaux expérimentaux qui ont permis de mieux comprendre les interactions entre cortico-surrénales et Rayons X et d'envisager ainsi la possibilité d'une utilité préventive ou thérapeutique d'une telle association.

ACCIDENTS GENERAUX ET CORTICO-SURRENALES

Le mal des rayons ou "Roentgen sickness" est un ensemble de troubles qui surviennent en général 6 à 7 heures après l'irradiation : malaise, céphalée, vertiges, anorexie nauséuse, vomissements et diarrhée.

Mais, à côté de cette symptomatologie d'apparence aiguë, on doit citer la possibilité, notamment chez des malades ayant reçu une dose considérable de rayonnement de voir évoluer un ensemble de phénomènes rappelant fortement un choc opératoire ou une insuffisance surrénale de type subaigu : asthénie, hypotension, anorexie, amaigrissement, troubles digestifs et température oscillante en sont les principaux signes.

D'autre part, à la suite de nombreuses séances d'irradiation on peut noter parfois des modifications hématologiques caractéristiques : apparition d'une anémie et d'une granulopénie progressives.

Connaissant le rôle important des glandes surrénales dans la résistance de l'organisme aux agressions de tous ordres : chimiques, toxiques, infectieuses, traumatiques etc... , de nombreux chercheurs ont essayé de mettre en évidence l'importance des dérivés cortisoniques comme agent protecteur vis-à-vis de cette agression particulière réalisée par l'irradiation en totalité d'un organisme animal. En général, leurs investigations portèrent sur des animaux surrénalectomisés : de cette façon, les effets généraux des Rayons X sont plus nets, la résistance étant diminuée et, s'il existe une action de substitution des dérivés cortisoniques palliant l'absence des cortico-surrénales et permettant de rétablir une radiosensibilité quasi-normale on la mettra facilement en évidence.

B.N. HALPERN, A. CUENDET et J.P. MAY (1) distinguent trois périodes dans les modifications biologiques apportées par une dose létale de Rayons X :

1° Un premier stade précoce est caractérisé par l'action cytotoxique des radiations et les perturbations du métabolisme cellulaire liées à l'ionisation intra-cellulaire.

(1) Travaux effectués au laboratoire de médecine expérimentale de la clinique médicale propédeutique de l'Hôpital BROUSSAIS (Pr. PASTEUR VALLERY-RADOT) en collaboration avec le Centre National de la Recherche Scientifique.

2° Si la dose n'a pas été mortelle les premiers jours, on notera l'apparition d'une ANEMIE et d'une GRANULOPENIE par suite de l'effet destructeur de la matrice hémopoïétique.

3° Puis des INFECTIONS GENERALISEES entraînent la cachexie et la mort.

Ces auteurs utilisent des rats mâles albinos d'un poids variant entre 100 et 150 grammes. Tous ces animaux subissent une surrénalectomie et reçoivent une injection de 1,5 mg de D.O.C.A. et 2 cc de sérum physiologique. 3 jours après, ils sont irradiés en totalité et reçoivent une dose uniforme de 400 r qui a été reconnue mortelle à 100 % chez les animaux surrénalectomisés. Les animaux sont divisés en 3 groupes de la façon suivante :

1° 5 animaux témoins surrénalectomisés et irradiés.

2° 5 animaux protégés par la Cortisone : la veille, le jour même, puis 3 jours après l'irradiation on leur administre 5 mg de Cortisone par jour et on réduit ensuite à 2,5 mg jusqu'au 10ème jour.

3° 18 animaux protégés comme précédemment par la Cortisone, mais à laquelle on adjoint un antibiotique (Auréomycine) à raison de 20 mg pour 100 g de poids, depuis le 5ème jour suivant l'irradiation jusqu'au 20ème jour.

Les résultats de l'expérience furent les suivants:

TEMOINS :

Ils présentèrent un tableau grave amenant rapidement la mort

- 24 heures après l'irradiation : apathie, inappétence,
- au 2ème jour, apparition d'une diarrhée profuse, chute de la température et du poids.
- au 3ème jour, la chute de poids est en moyenne de 25 %.
- Le 5ème jour, tous les rats sans exception sont morts.

ANIMAUX PROTEGES PAR LA CORTISONE.

Celle-ci semble avoir un effet très net sur les phénomènes précoces cytotoxiques : en effet, les 2 premiers jours les rats sont vifs, ont un appétit normal et ne présentent pas de troubles digestifs.

Cependant, vers le 3ème jour, on note une légère baisse de la température et une chute de poids ne dépassant pas 10 %.

Jusqu'au 8ème jour, aucun décès n'est constaté. Mais à partir de ce moment, les animaux commencent à présenter une série de troubles graves : anémie, hypothermie, anorexie, amaigrissement et diarrhée. Cet état aboutit à la mort de tous les sujets vers le 10ème jour.

ANIMAUX PROTEGES PAR CORTISONE ET AUREOMYCINE.

Pendant les 8 premiers jours, le tableau est le même que précédemment.

Entre le 10ème et le 18ème jour 39 % des animaux succombent.

Les survivants sont vifs, ont bon appétit, mais présentent une pâleur marquée des téguments correspondant à l'anémie :

- le taux d'hémoglobine est tombé de 12 g/1000 à 7 g/1000.
- Les globules blancs sont passés de 9.000 à 1.000.
- La moelle présente une granulopénie marquée, mais les érythroblastes sont nombreux.

La chute de poids atteint un maximum de 20 % au 12ème jour.

Cependant, vers le 17ème jour, la situation s'améliore, la phase critique se termine : le poids augmente, l'hémoglobine remonte, le comportement des rats est normal. Tous les rats ayant passé le cap du 25ème jour peuvent être considérés comme ayant survécu indéfiniment.

Comment doit-on interpréter ces résultats et quelle conclusion peut-on en tirer ?

On ne peut, semble-t-il, nier l'importance de la Cortisone d'une part et des antibiotiques d'autre part dans la survie des animaux surrenalectomisés. Mais si ces deux agents protecteurs ont des effets complémentaires, ils n'agissent pas au même stade :

1° La Cortisone qui ramène un seuil de sensibilité aux radiations à peu près normal chez ces rats privés de surrénales a un effet protecteur contre l'action cytotoxique précoce des Rayons X. D'où l'utilité de son administration pendant et immédiatement après l'irradiation (depuis la veille jusqu'au 10ème jour).

2° La mortalité tardive, par contre, relève non d'une carence hormonale, mais de l'invasion de l'organisme par des germes pathogènes, à la suite de l'abolition du système de défense, en particulier la lignée granulocytaire, cette invasion pouvant peut-être être favorisée par la Cortisone. L'apport d'antibiotiques paraît donc indispensable lors de cette phase infectieuse qui s'étend du 8ème au 17ème jour.

A l'étranger, F. ELLINGER et G.A. SANBISTEBAN et leurs collaborateurs avaient déjà obtenu des résultats tendant à prouver l'action protectrice de la Cortisone dans des conditions à peu près semblables.

Pour mettre en évidence chez l'homme la sécrétion d'hormones cortico-surrénales, on peut

étudier entre autres 2 tests : l'éosinophilie et le taux des 17-cétostéroïdes.

E. PORTER, étudiant ces tests chez plusieurs malades présentant des accidents généraux dus aux rayons X note pendant la période de malaise une chute des éosinophiles et une élévation du taux des 17-cétostéroïdes. Ceci semble traduire une sécrétion d'hormones cortico-surrénales et sans doute de Cortisone supérieure à la normale. Cet auteur conclut, lui aussi, au rôle protecteur de la Cortico-surrénale à un stade précoce après irradiation par rayons X. Il tire de ses observations deux conclusions pratiques :

- 1° L'apparition d'une leucopénie jointe à une éosinophilie supérieure à la normale laisse prévoir la probabilité d'un mal des Rayons X.
- 2° On devrait écarter a priori d'un traitement par Rayons X à fortes doses tous les sujets porteurs d'une insuffisance surrénale marquée.

Nous reviendrons plus tard sur les effets protecteurs des hormones cortico-surrénales en étudiant quelques cas cliniques où cette action a paru nette. Cependant, on ne peut toujours facilement étudier séparément en clinique les effets protecteurs locaux et les effets protecteurs généraux de la Cortisone et de ses dérivés. Aussi avons-nous intérêt à passer succinctement en revue les accidents locaux que l'on peut rencontrer au cours d'un traitement radiothérapique.

ACCIDENTS LOCAUX

--

Ce sont avant tout des lésions des tissus de revêtement : peau et muqueuse.

On distingue selon la profondeur de l'atteinte les radioépidermites et les radiodermites. On peut les classer en 3 degrés de gravité croissante et distinguer d'autre part des lésions précoces, des lésions tardives et des lésions chroniques.

LESIONS PRECOCES.

L'érythème (1er degré) et la radioépidermite exsudative (2ème degré) peuvent s'observer lors du traitement de cancers profonds. Ces deux lésions sont à la limite du pathologique.

La "dose érythème" nécessaire pour provoquer l'apparition de l'érythème n'est pas aussi précise qu'on était tenté de le croire. On peut dire en moyenne qu'on constate un érythème pour des doses uniques moyennement filtrées variant de 600 à 1.200 r ou des doses fractionnées fortement filtrées d'un total de 1.500 r à 3.000 r.

a) L'ERYTHEME apparaît dans un délai de 8 à 20 jours après l'irradiation initiale. C'est une réaction plus ou moins rosée de la peau, ayant les apparences d'un fort coup de soleil. Il dure de huit jours à quatre à cinq semaines suivant la dose utilisée, puis desquame et guérit en laissant une pigmentation analogue à la pigmentation solaire. Celle-ci est tenace, mais rarement définitive. Elle peut s'accompagner d'une épilation ou d'une alopécie transitoires.

b) La RADIODERMITE EXSUDATIVE est obtenue avec une dose un peu plus élevée (1.600 à 2.000 r) en application unique ou 3.000 à 6.000 r fractionnés).

Il s'agit d'une destruction élective de l'épiderme : un érythème rouge intense apparaît vers le 10ème jour. Puis, des ptyctènes se forment et l'épiderme se soulève et s'élimine laissant voir le derme à nu, rosé et suintant. Elle s'accompagne fréquemment de douleurs assez vives. Le plus souvent, la réparation est totale en 3 semaines à 1 mois. La restauration est complète, sans cicatrices ni télangiectasies. Mais épilation et alopecie peuvent être définitives.

Avec des doses supérieures, la restauration est plus longue et le risque de SEQUELLES CUTANÉES grand : atrophie de la peau et de ses dépendances glandulaires, dyschromies, télangiectasies.

c) RADIODERMITE AIGUE DIFFUSE d'une tout autre gravité sont donc les lésions du 3ème degré dites : "radiodermite aiguë diffuse". Elles sont toujours dues à une erreur de technique : dose trop forte ou filtration imparfaite. Elles sont heureusement rarissimes depuis la multiplication et les progrès des moyens de mesure et de filtrage.

Une dizaine de jours en moyenne après l'irradiation apparaît une rougeur intense représentant un début analogue à celui de la lésion du 2ème degré. Mais la peau devient violacée et chaude ; elle se tuméfie et, après une période de vésication, le derme est mis à nu. Si la dose a été élevée, le derme lui-même est atteint et se creuse rapidement d'une ulcération d'apparence gangréneuse à fond sanieux et jaune : c'est la radiodermite ulcéreuse. La lésion peut s'étendre dans les cas graves aux muscles et aux tendons et même aux os (radio-nécrose). Elle est très douloureuse, très

longue à guérir et ses parties mortes ne sont éliminées qu'avec une extrême lenteur. Souvent ces lésions s'infectent et présentent la caractéristique de mettre très longtemps à cicatriser : cicatrices d'ailleurs très fragiles, atrophiques, rétractiles et présentant des télangiectasies.

RADIODERMITES TARDIVES

Elles apparaissent alors que la lésion primitive, une radioépidermite assez intense, semblait complètement guérie depuis des mois, voire des années.

D'une manière subite, souvent après une excitation locale, même légère (traumatisme, cataplasme, brûlure...) apparaît une plaie ulcéreuse qui ne cicatrise pas. Le derme a donc gardé une sensibilité latente depuis la première irradiation. On constate ces lésions surtout après des irradiations pour verrues plantaires ou au niveau des os de la face après curiethérapie.

RADIODERMITES CHRONIQUES.

Ces dernières sont le fait de petites doses (même minimes) mais répétées journellement ou fréquemment pendant des années. On conçoit qu'elles sont surtout professionnelles (Radiologistes, ouvriers métallographes, peintres en cadrans lumineux, chimistes préparant le Radium ou les radio-isotopes).

On les dit scléro-atrophiques : en effet la peau perd son élasticité pour devenir sèche et rigide. Le derme s'atrophie et devient dur par suite de la sclérose. La peau se fendille et les ongles se cassent facilement. De plus, et c'est ce qui en fait la gravité, il se forme des lésions hyperkératosiques qui peuvent dégénérer en un épithélioma spino-cellulaire donnant facilement des métastases.

LESIONS DES MUQUEUSES.

Elles sont analogues à celles de la peau. La seule différence est que les lésions initiales apparaissent un peu plus rapidement. On pourra en observer notamment au niveau de la cavité buccale (fréquence de l'atteinte osseuse associée), du pharynx et du larynx, mais aussi au niveau des muqueuses vaginales et digestives : nécrose du rectum apparente et lésions des glandes peptiques ou de Lieberkuhn se traduisant par de la diarrhée, du ténisme.

TRAITEMENT

Proposons-nous de passer rapidement en revue les ressources thérapeutiques dont nous disposons contre de tels accidents.

Dans les Radio-épidermites du Ier et 2ème degré, on se contente généralement de l'application de topiques cutanés doux. Mais, dans les cas plus graves, la thérapeutique idéale doit être plus énergique et viser un triple but :

- 1° Favoriser l'ELIMINATION des tissus morts, spontanément très lente,
- 2° Favoriser la CICATRISATION et éviter l'atrophie, la rétraction et les télangiectasies.
- 3° Lutter contre la DOULEUR.

On comprend de ce fait que l'ablation chirurgicale suivie de greffe est l'opération de choix. Malheureusement, elle ne peut être tentée que si la nécrose se limite strictement aux téguments.

En cas d'impossibilité de celle-ci, diverses méthodes ont été proposées, mais dont l'action en général n'est pas très rapide.

- On a naturellement recours aux antibiotiques et antiseptiques locaux contre l'infection surajoutée qui est d'ailleurs un facteur non négligeable de douleur.

- Le Peroxyde de Zinc peut aider à nettoyer l'ulcération et calmer dans une certaine mesure la douleur.

- Pour favoriser la cicatrisation, on a recours classiquement aux pommades vitaminisées. On a essayé également les agents physiques : Infra-Rouges et récemment Ultra-sons.

- Selon TERRIER, le Nemectron (courants croisés de moyenne fréquence) donnerait quelques améliorations et cicatrisations rapides.

On connaissait le pouvoir anti-inflammatoire local très net de l'Hydrocortisone et de la Delta-Hydrocortisone, mis à profit, en particulier, dans le traitement "in situ" des arthroses de diverses articulations et la péri-arthrite scapulo-humérale ; de même, on a pu les utiliser avec succès pour lutter contre des épanchements de diverses séreuses d'origine inflammatoire ou allergique. Aussi était-il tentant d'utiliser cette action pour essayer de réduire les foyers de radio-nécrose et contribuer à leur réparation.

TRAITEMENT LOCAL PAR HYDROCORTISONE.

J. PAPILLON, P. BLONDET, J.F. MONTBARON et CHOLLAT, nous disent : nous avons essayé à plusieurs reprises l'emploi de la Cortisone "in situ" et à chaque fois nous avons été frappés par la rapidité de la sédation douloureuse, par la transformation de l'aspect clinique du foyer nécrotique et l'activation des processus d'élimination.

Les auteurs citent en particulier des observations de nécroses de la muqueuse anale, à la suite d'un traitement par Radiothérapie de contact pour cancer : Ils utilisent de petits lavements d'une solution d'Hydrocortisone. Dans tous ces cas, ils sont surpris par la rapidité de l'élimination des tissus de nécrose, la cessation des phénomènes douloureux, la mise à nu de tissus sains sans réaction inflammatoire et la cicatrisation rapide et correcte.

P. de GRACIANSKY, GRUPPER, J. CORNU et J. HARDY de même ont traité une radiodermite du dos ulcèreuse et scléro-atrophique s'accompagnant de troubles névritiques intenses. Ils utilisent un onguent contenant 1 % d'Hydrocortisone (donnant de plus 100 mg par jour de Cortisone per os). Le tout durant quatre semaines. Là encore, les auteurs ont noté une disparition rapide des douleurs et de l'ulcération et une régression de la sclérodermie.

Donc l'Hydrocortisone utilisée localement en lavements ou en onguent semble répondre aux trois principes de base de la thérapeutique :

- 1° Elle contribue à éliminer les tissus de nécrose.
- 2° Elle favorise la cicatrisation et retarde l'apparition de lésions scléro-atrophiques et de télangiectasies.
- 3° Elle a une action contre la douleur.

ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE DE L'HYDROCORTISONE.

Il est intéressant de se demander à quelle action particulière on doit rapporter ces effets de l'Hydrocortisone. Une fois ce problème résolu, nous serons à même de comprendre par quel mécanisme l'Hydrocortisone est capable d'amener une guérison parfois spectaculaire des Radionécroses et des radiodermites ulcéreuses.

De nombreux travaux, il résulte que l'Hydrocortisone agit en ce cas par son pouvoir anti-inflammatoire. Mais pour mieux saisir sous tous ses aspects le mécanisme de ces phénomènes assez complexes, voyons ce qu'est l'inflammation, en insistant sur certains aspects récents de la question.

Tout d'abord, la dynamique de l'inflammation est conditionnée en partie par le système endo-

crinien : ceci nous permet de comprendre que les états inflammatoires, bien que possédant une étiologie multiple, puissent donner lieu à des réponses à peu près semblables des organismes atteints. Ils peuvent relever en particulier d'une cause infectieuse (germes divers, virus, etc...), toxique (térébenthine, silice, huile, etc...) du développement de cellules néoplasiques et, dans le cas qui nous intéresse, d'une cause physique : radiations, rayons X.

Mais dans tous ces cas, on assiste à l'apparition d'un ensemble de phénomènes communs qui déterminent ce que l'on nomme l'état de PHLOGOSE. Il est caractérisé par :

1°) une EXOSEROSE due à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et capillaire.

2°) une diapédèse de polynucléaires EOSINO-PHILES.

3°) des NEOFORMATIONS VASCULAIRES qui s'organisent en une topographie caractéristique, radiaire.

4°) le développement et la multiplication exagérés de FIBROBLASTES et de fibres COLLAGENES, facteurs de SCLEROSE tissulaire.

Ces modifications ont été remarquablement étudiées dans le "granulome expérimental" et ont permis de découvrir que la formation de celui-ci était sous la dépendance de 2 groupes d'hormones:

A/- Un premier groupe comprenant l'acétate de désoxycorticostérone (D.O.C.A.) et surtout l'hormone somatotrope hypophysaire (S.T.H.) favorise son apparition.

B/- Un second groupe au contraire, comprenant la Cortisone et surtout l'Hydrocortisone, retarde son apparition et possède donc une action ANTI-PHLOGISTIQUE très nette. En effet, cette dernière hormone possède le pouvoir suivant :

- 1°) Elle diminue la perméabilité capillaire donc s'oppose à l'exosérose et l'oedème,
- 2°) Elle s'oppose à la néoformation vasculaire: celle-ci est très réduite et perd sa topographie radiaire caractéristique pour prendre un type anarchique.
- 3°) Elle inhibe la prolifération des fibroblastes et des fibres collagènes, peut-être grâce à son action catabolisante protidique.

Mais, PAPILLON et ses collaborateurs précisent que par voie locale, de contact, seule l'Hydrocortisone (et la Deltahydrocortisone) semblent actives à l'exclusion de la Cortisone elle-même.

Nous sommes donc maintenant à même de comprendre l'influence de l'Hydrocortisone sur les radiodermites ulcéreuses et les radionécroses et comment elle facilite leur traitement.

a) DOULEUR : celle-ci est pulsatile, avec tendance à la diffusion et présente des paroxysmes. C'est en inhibant l'état inflammatoire et ses ondes successives que l'hormone va atténuer ce symptôme gênant au plus haut point et qui nécessitait jusqu'à maintenant, le recours à des calmants énergiques, mais à action transitoire, et pouvant parfois entraîner une toxicomanie.

b) ELIMINATION : l'Hydrocortisone favorise l'élimination des tissus morts en s'opposant à la fuite plasmatique et à l'oedème local. Habituellement, l'importance de celui-ci et des proliférations vasculaires se traduit par un suintement de sérosité fétide n'ayant aucune tendance à régresser. Avec l'Hydrocortisone au contraire, l'élimination est rapide et l'on met à nu des tissus sains sans importante réaction inflammatoire de voisinage, condition nécessaire pour espérer une bonne restauration.

c) CICATRISATION : Enfin on peut espérer avec l'Hydrocortisone obtenir une cicatrisation assez rapide, complète et correcte. C'est là un progrès réel, car on sait qu'habituellement celle-ci est très lente, souvent partielle et d'une remarquable fragilité, l'ulcère ayant tendance à se rouvrir facilement.

L'Hydrocortisone s'oppose à la prolifération des fibroblastes et des fibres collagènes, ce qui évite la formation de tissus atrophiques ou scléreux.

Donc, nous croyons pouvoir affirmer que l'Hydrocortisone est une arme efficace dans le traitement des accidents locaux post-radiothérapiques. Mais s'il est utile de savoir s'opposer à l'évolution de ces lésions lorsqu'elles sont apparues, nous dirons avec J. TABERNAT :

"Il semble que le véritable traitement est prophylactique en utilisant une technique impeccable et en essayant de réduire la sensibilité de la peau".

Aussi, avant d'étudier les principaux moyens de prévenir ces accidents cutanés, nous faut-il connaître les facteurs susceptibles de faire varier la Radiosensibilité des tissus sains.

FACTEURS RADIOSENSIBILISANTS

Il ne semble pas exister de sensibilité particulière à certains individus. Cependant, certains groupes sont nettement plus sensibles: enfants et sujets blonds. De même, le cou est la région la plus sensible, puis viennent l'abdomen, les cuisses, le dos et le visage. On a également noté une vulnérabilité plus grande des régions riches en glandes sudoripares (périnée, plis inguinaux, aisselles...).

De même, on connaît le rôle favorisant ou déclenchant de certains facteurs : irradiation solaire, brûlures et traumatismes, capables en particulier d'engendrer une Radiodermite tardive.

Il existe également un facteur radiosensibilisant d'ordre chimique : sulfamides, etc...

Cependant, la radiosensibilité des tissus sains varie essentiellement avec leur activité mitotique ; l'état local du système vasculaire ; l'oxygénation ; les conditions de milieu et enfin les conditions d'irradiation vues sous l'angle du temps.

I.- ACTIVITE MITOTIQUE.

Il n'est pas nécessaire d'insister sur la particulière sensibilité des cellules des organes de reproduction. De même certains tissus pathologiques, tel le tissu cancéreux sont très vulnérables du fait qu'ils sont le siège de mitoses fréquentes et anarchiques.

II.- FACTEURS VASCULAIRES.

Leur importance a été mise en évidence par des ligatures d'artères (FERROUX) ou par compression de la peau et injection de vaso-constricteurs. L'arrêt ou la diminution de la circulation dans un territoire déterminé semble diminuer l'effet de la radiation ; on peut ainsi administrer des doses nettement plus fortes sans atteindre l'érythème.

III.- OXYGENATION.

LACASSAGNE et LATARJET ont étudié des souris en anoxie dans une atmosphère de CO_2 et d'azote. Ils ont trouvé une radiosensibilité moindre de ces animaux pour l'érythème et l'épilation, mais inchangée pour l'épidermite.

IV.- CONDITIONS DE MILIEU.

On s'est aperçu que les tumeurs "in vivo" sont plus sensibles que "in vitro". De même les graines à l'état de vie ralentie (sèches) sont moins sensibles qu'à l'état de germina-

tion (imbibées d'eau). En général, les cellules séparées de leur organisme sont moins vulnérables et l'on a pu penser que l'hibernation artificielle qui réalise une véritable déconnexion était susceptible de protéger l'organisme contre l'effet des radiations.

V.- FACTEUR TEMPS.

Une même dose totale exprimée en r aura des effets différents selon l'étalement (ou débit en r/minute) et le fractionnement de cette dose.

ETALEMENT : La dose requise pour obtenir l'érythème est 2,4 fois plus grande avec un débit de 5 r/minute qu'avec un débit de 30-50 r/minute. L'étalement provoque en général une diminution des effets des radiations et ceci est probablement en liaison avec une plus grande possibilité de restauration des tissus.

FRACTIONNEMENT : Son influence est, ici encore, en relation avec les possibilités de restauration des tissus atteints. Mais ici les phénomènes sont plus complexes et peuvent revêtir des modalités diverses :

a) l'effet de la première dose peut persister et la deuxième dose s'ajoutera simplement, ce qui aboutit en fait au même résultat que par une irradiation unique.

b) l'effet peut disparaître complètement ou en partie : c'est le cas le plus général au niveau de la peau et des muqueuses, de façon que pour obtenir l'érythème avec des doses fractionnées on devra utiliser une dose totale plus élevée.

c) l'effet peut persister d'une façon spéciale en rendant l'individu plus sensible (SENSIBILISATION). Dans certaines conditions de temps, deux demi-doses peuvent provoquer des effets supérieurs à ceux d'une seule dose représentant

la somme des deux demi-doses données en une seule fois.

d) l'effet peut persister enfin en rendant l'individu plus résistant (VACCINATION).

Ces derniers faits soulignent la nécessité d'une technique d'irradiation bien réglée se reposant sur des appareils de mesure parfaitement au point. Celle-ci étant supposée acquise, de nombreuses méthodes ont été proposées pour diminuer la radiosensibilité de la peau.

- Nous avons vu l'effet d'une compression de la peau jointe à l'injection de vaso-constricteurs. Une désensibilisation de la peau, par une pommade comprenant un vasoconstricteur et un anesthésique a été proposée et permettrait d'appliquer 4.000 à 5.000 r sur un champ cutané en 20 à 25 jours sans atteindre l'épidermite exsudative.

- L'absorption d'extrait de muqueuse pylorique aurait un effet protecteur ; de même que les corps contenant un radical SH tels la Cystine ou la Lobamine cytéinée.

Expérimentalement, on a eu recours à des techniques plus modernes. Nous étudierons en particulier la protection apportée par l'hibernation artificielle et par les dérivés de la Cortisone.

P. LEHMANN, R.A. THIERREE et Melle METZGER, attachant une grande importance aux conditions de milieu que nous venons de voir établissent une première série d'expériences sur cette idée que :

"La radiosensibilité étant une propriété biologique, et diminuant ou disparaissant quand les tissus vivants sont séparés de l'organisme ou qu'ils sont mis en état de vie ralentie, comme le montrent les expériences de RAHM et KOOSE et les essais plus anciens d'irradiation des graines, il était tentant après les travaux

de LABORIT de recourir à l'hibernation pour essayer de réduire leur sensibilité".

Ces auteurs irradient donc :

1° d'une part des oreilles de lapins témoins qui reçoivent 2.200 r sur un champ circulaire de 4 cm. On voit apparaître successivement :

- a) un cercle congestif (10ème jour)
- b) une chute des poils (35ème jour)
- c) enfin une réaction exsudative et un sphacèle.

2° Des oreilles de lapins chez lesquels a été administré un cocktail à base de Chlorpromazine, le lendemain et le surlendemain de l'irradiation.

- a) le cercle congestif n'apparaît qu'au 17ème jour.
- b) il n'y a ni chute des poils ni réaction exsudative, mais seulement une épidermite sèche suivie de desquamation avec persistance d'une pigmentation.

Cette expérience fait donc ressortir une action protectrice de la Chlorpromazine, mais il faut l'administrer dans les deux jours suivant l'irradiation, d'autres essais ayant montré qu'elle reste sans effet si on l'administre avant celle-ci. Cependant, il ne semble pas possible sans danger de transposer à l'homme le résultat de telles expériences. Les auteurs concluent en effet :

"La Chlorpromazine peut agir comme désensibilisant, mais son application donne lieu à des réactions violentes de l'organisme qui rendent son utilisation impossible en clinique.

En est-il de même avec la Cortisone et ses dérivés ? Nous avons vu au début de cette étude les effets protecteurs de celle-ci contre les accidents généraux post-radiothérapiques et son action anti-shock.

L'activité thérapeutique de l'Hydrocortisone en cas de radionécroses s'explique, elle par ses propriétés anti-inflammatoires locales. On pouvait donc penser a priori que ces corps étaient doués de propriétés préventives et protectrices contre les lésions locales dues aux radiations. Mais dans ce but 2 possibilités d'utilisation se présentaient :

A/- voie générale orale ou parentérale.

B/- voie locale en pommades ou solutions.

DESENSIBILISATION PAR CORTISONE (voie générale)

Dans une deuxième série d'expériences, LEHMANN et ses collaborateurs étudient le pouvoir désensibilisant de la Cortisone contre les Radio-lésions locales. Le résultat suivant est très suggestif :

Les auteurs irradient sur un petit champ circulaire les oreilles de 2 groupes de lapins avec une dose de 2.400 r.

1er groupe : TEMOINS

On note la progression suivante :

- a) cercle congestif au 15ème jour
- b) épilation au 26ème jour
- c) sphacèle au 37ème jour

2ème groupe : Lapins protégés par CORTISONE :

On a administré 0,004 par kg de poids pendant 21 jours après l'irradiation. On note une action désensibilisatrice très nette

- a) Cercle congestif au 32ème jour seulement
- b) épilation très incomplète au 53ème jour
- c) pas de sphacèle.

Comparant ces résultats avec ceux d'autres essais, les auteurs pensent que la Cortisone exerce une action de désensibilisation nette et que cette action, là encore faible, quand le produit est absorbé avant l'irradiation, et

elle est d'autant plus nette que le traitement est prolongé davantage après l'irradiation et ils ajoutent :

"Ces conclusions se vérifient en clinique où la Cortisone offre d'autres avantages". Mais n'anticipons pas, nous aurons en effet l'occasion de revenir plus loin sur ces avantages.

Déjà en 1954, en Angleterre, L.E. HOUGHTON et ses collaborateurs avaient effectué sur des cobayes des expériences parallèles. Ils séparent ces animaux en 2 groupes.

A/- Sur les 19 animaux témoins, une dose de 6.000 r provoque les phénomènes suivants : érythème, épilation, puis après 60 jours une ulcération apparaît qui donnera lieu à une cicatrice rétractile.

B/- Un deuxième groupe de 19 animaux reçoit 24 heures avant, et les jours suivant l'irradiation 10 mg d'acétate de Cortisone. Pour chacun des phénomènes cités plus haut, nous étudierons l'incidence sur les animaux témoins puis sur ceux protégés par la Cortisone.

ERYTHEME ET EPILATION

a) témoins : l'érythème apparaît vers le 12ème jour chez tous les témoins. L'épilation commence une semaine après l'érythème et est complète au 32ème jour chez tous les témoins.

b) animaux protégés par la Cortisone : L'érythème est moins prononcé et plus tardif. L'épilation reste incomplète;

ULCERATION

a) Témoins : vers le 59ème jour apparaît dans tous les cas un ulcère profond qui devient très large à partir du 71ème jour.

b) Animaux protégés par Cortisone : on note seulement 2 petits ulcères et aussi 9 petites érosions superficielles. Toutes ces lésions guérissent rapidement sans séquelles.

RETRACTION

a) Témoins : Au 71ème jour elle est présente chez les 19 témoins et sévère chez 6 d'entre eux. Elle est d'abord contemporaine de l'ulcération, puis nettement marquée lors de la cicatrisation.

b) Animaux protégés par la Cortisone : Aucune rétraction n'est apparue chez les 19 animaux protégés par la Cortisone.

Discutant les résultats de leurs expériences, HOUGHTON et ses collaborateurs notent que la Cortisone a pour effet de diminuer la réaction érythémateuse, de retarder l'apparition de l'épilation et de supprimer l'apparition des ulcérations et des cicatrices rétractiles. Ils pensent que la Cortisone agit par son pouvoir anti-inflammatoire et qu'elle aurait la faculté d'inhiber les mitoses dans les cellules épidermiques, rendant par là même celles-ci moins sensibles aux radiations. Mais ils se posent une question à laquelle il leur semble prématuré d'apporter une réponse définitive : la protection s'applique-t-elle également aux cellules cancéreuses ? S'il est démontré que cela n'est pas (ce que nous tenterons de voir plus tard), l'association Cortisone et Radiothérapie présenterait selon eux deux avantages en clinique humaine.

1° Réduction des effets généraux.

2° Possibilité d'administrer des doses plus fortes sans craindre des lésions cutanées accrues.

Ils recommandent de ne pas oublier que la Cortisone est susceptible de favoriser l'apparition ou le réveil d'infections diverses.

Donc, auteurs français et étrangers, interprétant les résultats de leurs expériences, n'hésitent pas à préconiser l'emploi des dérivés cortico-surrénaux à titre préventif par voie générale en clinique humaine. De nombreuses

observations ont été publiées confirmant ces résultats.

Récemment MATHEWSON, a traité seize cas de cancers cutanés avec la technique suivante : association de :

- a) Rayons X 3.400 à 5.400 r sur 0,75 à 1,5 Al
- b) Delta-cortisone 10 à 20 mg par jour si possible pendant les 14 jours précédant la 1ère séance, le traitement étant poursuivi 12 jours après la dernière séance et la durée totale n'excédant pas 35 jours.

Cette association est facile à réaliser et la posologie employée pour la Delta-cortisone permet de n'être astreint à aucune surveillance biologique spéciale et n'oblige pas à prescrire un régime strictement déchloruré.

Comparant les résultats avec une autre série traitée sans association de Delta-cortisone, il note que :

- 1° La réaction inflammatoire est bien moins accusée.
- 2° La guérison est complète dans tous les cas après 6 à 8 semaines.
- 3° Il n'y a pas de cicatrices après 2 mois ou s'il y en a elles sont minimales.

Il croit pouvoir affirmer que la Delta-cortisone n'exerce aucune protection au niveau des cellules cancéreuses et que l'action des Rayons X sur celles-ci reste entière.

Nous possédons donc avec la Cortisone et, plus récemment la Delta-cortisone, une arme prophylactique intéressante. Non seulement la radiosensibilité cutanée est sensiblement atténuée, mais encore les chances d'apparition d'une ulcération suivie de cicatrice vicieuse sont considérablement diminuées.

Nous venons d'étudier la protection par voie générale. Il nous reste à nous demander si

certains dérivés cortico-surrénaux ont une action prophylactique par voie locale de contact et si oui, quels sont ces dérivés?

L'Hydrocortisone et la Delta-Hydrocortisone contribuant localement à la guérison des ulcérations et à leur cicatrisation par leur action anti-inflammatoire ; ceci nous laisse supposer qu' à titre préventif ils puissent agir grâce à ce même pouvoir anti-inflammatoire. Mais le mécanisme de l'action préventive et celui de l'action thérapeutique ne sont certainement pas entièrement superposables. Aussi, chercherons-nous d'abord une confirmation pratique de cet effet prophylactique local.

PROPHYLAXIE LOCALE
AU MOYEN DE LA
DELTA-HYDROCORTISONE

-:-

Nous avons pu rassembler grâce à l'expérience, et la précieuse collaboration de notre père, le Docteur Lessertisseur, Electro-Radiologiste des Hôpitaux de Rouen, quelques observations typiques qu'il a pu étudier en clientèle.

La méthode employée est fort simple : en plus de la Radiothérapie elle consiste en une application biquotidienne d'une crème titrée à 0,5 % de Delta-I-dehydro-Hydrocortisone (Delta-Hydrocortisone) dans un excipient Hydrodispersible ; on aura soin de bien étaler le produit sur toutes les surfaces irradiées et ceci, dès la 1ère séance, et de ne cesser l'application que 15 jours environ après l'arrêt du traitement par Rayons X. Nous remercions vivement les Laboratoires ROUSSEL qui ont mis aimablement ce produit à notre disposition.

OBSERVATION N° I

M. M.L. 59 ans, Epithélioma du larynx intéressant surtout la commissure antérieure des cordes vocales. Une biopsie est effectuée : épithélioma épidermoïde immature. Aucune adénopathie.

Le malade est traité par Radiothérapie pénétrante du 22/6 au 19/8/1957. 2 champs antérolatéraux de 5 x 6 cm reçoivent chacun d'une façon alternée 2.500 r, soit un total de 5.000 r en 28 séances. Tension : 200 Kilovolts, Filtrage : I Cu - 2 Al puis 1,5 Cu.

Dès la première séance, le malade a soin de faire 2 applications quotidiennes de crème à la Delta-Hydrocortisone ; en effet, le spécialiste O.R.L. consulté demande expressément éviter toute réaction de la peau au cas où il serait obligé de recourir à une laryngectomie.

De fait, aucune trace d'épidermite ni même d'érythème n'apparaît au cours du traitement ni après, à la grande surprise du confrère O.R.L. habitué à constater des réactions assez vives dans des cas semblables traités les années précédentes avec des doses similaires. Le résultat de la Radiothérapie sera d'ailleurs très bon : la lésion disparaît entièrement, tandis que la voix éteinte réapparaît quasi-normale - Excellent état général.

En janvier 1958, confirmation de la guérison apparente ; d'autre part la peau est parfaite, sans la moindre trace de pigmentation.

o

OBSERVATION N° 2

Madame N.A., 69 ans. Traitée en mai 1955 pour un épithélioma de la petite lèvre droite de la grosseur d'un macaron (2 x 3 cm) - Radium-puncture 2 aiguilles de 1,4 mg laissées en place 4 jours.

On constate une adénopathie alterne inguinale gauche adhérente (curage douteux), ce qui incite à entreprendre un traitement par Rayons X : la malade reçoit du 16/6/1955 au 19/7/1955 sur un champ inguinal gauche de 12 x 8 cm 2.500 r (avec 200 Kilovolts, 1 Cu et 2 Al), et pour cette première série faite en 1955 la peau n'est pas soumise au traitement local par Delta-Hydrocortisone.

Vers 1.800 r apparaît un érythème assez vif calmé avec une pommade topique, mais qui oblige cependant à interrompre le traitement à 2.500 r.

En août 1955, on note la guérison de l'épithélioma de la petite lèvre droite et une disparition apparente des ganglions inguinaux gauches . La peau de la zone traitée reste pigmentée.

Le 28/3/1957, la malade consulte à nouveau car il existe maintenant une très volumineuse adénopathie inguinale droite évoluant depuis 6 mois et qu'elle regrette vivement d'avoir négligée. Cette adénopathie multiple s'accompagne d'une périadénite indurée très étendue et assez douloureuse avec oedème de la cuisse par troubles de compression-force nous est de recourir à un nouveau traitement par Rayons X d'autant plus que le traitement de l'adénopathie gauche a donné un bon résultat qui se maintient depuis 2 ans (guérison apparente également de la lésion primitive).

Mais, en raison de la masse importante de périadénite , le traitement nécessite cette fois une série beaucoup plus forte . La malade reçoit en effet 5.500 r en 24 séances sur un seul champ inguinal droit (tension 200 Kilo-volts, Filtrage : I Cu et 2Al puis 1,5 Cu et 2 Al) étalés du 1/4/1957 au 30/5/1957.

Dès la première séance, la peau inguinale extrêmement fine et tendue chez cette malade reçoit une application biquotidienne de crème à la Delta-Hydrocortisone.

Aucun érythème n'apparaîtra, mais seulement une légère pigmentation, alors qu'il y a 2 ans, on avait constaté un érythème dès 1.800 r (soit avec une dose 3 fois plus faible), toutes modalités de technique étant égales par ailleurs.

Les adénopathies ont régressé progressivement et l'oedème de la cuisse est en voie de résorption ; la malade est suivie actuellement.

OBSERVATION N° 3

Madame B, 37 ans, Epithélioma très évolutif du sein gauche (quadrant supéro-interne) est adressée le 8/11/1957 par le docteur PILLERON, chirurgien-adjoint de la fondation Curie pour un traitement pré-opératoire, dans le but de stabiliser au moins la lésion.

Du 8/11/1957 au 13/1/1958, la malade reçoit 4.300 r en 30 séances de la façon suivante : 2 champs tangentiels alternés interne et externe centrés sur la masse (8 x 10 cm) reçoivent chacun 2.150 r, 200 kilovolts I Cu et 2 Al puis 1,5 Cu et 2 Al, 150 r en moyenne par séance.

Dès la première séance, application sur les 2 champs traités de crème à la Delta-Hydrocortisone 2 fois par jour.

Là encore, il n'y aura pas d'érythème, tout au plus constate-t-on une légère pigmentation.

Le 15/I/1958, elle revoit le chirurgien qui nous écrit : sous l'effet de la Radiothérapie, la lésion primitive a pratiquement complètement disparu. Je vais opérer Mme B. le 5/2 et pourrai faire, vu le bon état de la peau, une amputation large avec un curage axillaire et mammaire interne.

Il est à noter qu'au cours du traitement la malade a subi une "drill biopsy" en plaine zone irradiée (épithélioma mammaire atypique infiltrant) et, malgré ce traumatisme, la peau n'a pas davantage réagi.

o

OBSERVATION N° 4

Madame G. 54 ans - Epithélioma du col utérin type II épidermoïde immature de type canalaire métaplasique.

Traitée du 22/I au 28/I.1955 par curiethérapie - Guérison apparente maintenue jusqu'au

5/12/1957 où on a constaté un gros col induré et infiltré, mais non ulcéré. Cathétérisme impossible, ce qui contre-indique une deuxième application de Radium, d'autant plus que le col occupe pratiquement toute la cavité vaginale rétractée à la suite de la première curiethérapie.

On décide de faire alors, à titre palliatif, au moins un traitement par Rayons X : en 1 mois seulement, du 10/12 au 11/1/1958 la malade reçoit 3.500 r (200 Kilovolts I Cu et 2 Al) par 2 champs sus-pubien. et sacro-coccygien (12 x 8 cm) soit 1.750 r par champ.

- Applications locales biquotidiennes de crème à la Delta-Hydrocortisone. Malgré le rapprochement des doses, aucun érythème n'apparaît, en particulier dans le pli interfessier qui jusqu'alors nous réservait assez fréquemment des réactions vives, parfois très désagréables pour le malade.

Pour compléter ces tableaux cliniques, nous devons signaler que l'application de la crème n'a jamais provoqué de réactions allergiques chez les malades observés, ni chez beaucoup d'autres, ce qui permet de conseiller l'emploi de cette crème de façon courante. Il n'en était pas toujours ainsi; en effet, avec les topiques cutanés même les plus doux et même avec les pommades à base d'anti-histaminiques.

Quelles conclusions peut-on dégager de cette série d'observations :

Tout d'abord, la réalité de l'action préventive locale de la Delta-Hydrocortisone semble établie de façon certaine ; en cas de nécessité, il est possible dans une certaine mesure :

a) de ne pas tenir compte de la sensibilité

spéciale de certaines personnes aux radiations: blonds, enfants, femmes, etc...

b) d'irradier même les régions particulièrement vulnérables : peau fine, régions riches en glandes sudoripares : plis inguinaux , aisselles, sillon interfessier, etc...

c) d'administrer des doses qui jusqu'à maintenant semblaient susceptibles de provoquer des troubles cutanés assez importants, voire graves.

D'autre part, l'activité thérapeutique des Rayons n'est pas diminuée, au contraire.

Comment la Delta-Hydrocortisone agit-elle en pareil cas ? On sait que localement elle est douée de propriétés anti-allergiques et anti-inflammatoires. L'application locale paraît donc susceptible de modifier la sensibilité des tissus de revêtement dans le sens d'une moindre réceptivité aux Rayons X; sans diminuer pour autant la sensibilité des tissus cancéreux.

La Delta-Hydrocortisone agit certainement sur le facteur vasculaire : elle s'oppose aux réactions inflammatoires trop vives en diminuant la perméabilité des capillaires et évitant les fuites plasmatiques. Il est probable qu'elle contribue également à empêcher les suintements dans les régions des plis cutanés très vulnérables comme nous le savons. Peut-être a-t-elle le pouvoir d'inhiber les mitoses des cellules épidermiques, mais ce n'est qu'une hypothèse.

Dans la pratique courante, il semble que l'on puisse se contenter d'utilisation locale de dérivés cortisoniques ; celle-ci est de réalisation simple et présente le maximum de garanties étant donné l'excellence des préparations actuelles.

Mais il est évident que l'on aura intérêt, chaque fois que cela permettra d'éviter ou même

de guérir des accidents post-radiothérapiques importants, à utiliser la cortisone ou la delta-cortisone par voie générale. D'ailleurs les actions sur les accidents généraux et locaux semblent être complémentaires. Nous citerons maintenant quelques observations montrant l'intérêt de l'association Cortisone et Radiothérapie en premier lieu pour éviter des accidents dûs à cette dernière, mais peut-être également pour enrayer pendant un certain temps, l'évolution du processus cancéreux lui-même, sous certains de ses aspects du moins.

INTERET CLINIQUE

DE

L'ASSOCIATION CORTISONE ET RADIOTHERAPIE

Voici tout d'abord rappelées succinctement quelques observations réunies par METREAU et par LEHMANN et ses collaborateurs.

OBSERVATION N° I (Metreau)

Il s'agit d'un épithélioma du sein.

- Intervention précédée de Radiothérapie en avril 1951.

- En 1952, apparition d'une récidive ganglionnaire et d'une métastase costo-vertébrale qui toutes deux sont irradiées.

- A la suite du traitement, on voit apparaître un mal des rayons avec asthénie, hypotension, anorexie, troubles gastro-intestinaux, amaigrissement important et fièvre oscillante.

- La malade reçoit 200 mg par jour de Cortisone pendant 3 jours : on assiste à une régression rapide des troubles qui prend l'aspect d'une véritable résurrection : l'appétit, les forces reviennent, la fièvre tombe ainsi que la diarrhée et les vomissements.

- De même on constate la diminution radiologique de ce qu'on croit être une métastase pulmonaire (épanchement).

- La malade reste ensuite en bonne santé apparente, mais en octobre 1953, elle sera emportée par une métastase cérébrale.

o

OBSERVATION N° 2 (Metreau)

- Epthélioma du sein primitif.
 - La malade voit évoluer 9 métastases osseuses en 5 mois.
 - Celles-ci sont toutes irradiées et l'on institue ensuite un traitement par Cortisone : on note une amélioration très nette.
 - La malade restera en bonne santé apparente pendant 14 mois sans nouvel accident ; on note même la cicatrisation d'une géode occipitale.
- o

OBSERVATION N° I (Lehmann)

Malade de 44 ans.

- En 1949 est opérée pour épithélioma du sein droit après préparation radiothérapique.
- En 1953, on note l'apparition de nombreuses métastases :

- a) Radiographie pulmonaire : essaimage de tout le champ pulmonaire droit et opacité de la base droite. Pleurésie de la base gauche.
- b) Tassement vertébral de L₃ et atteinte de la branche ischiatique gauche.

La malade subit le traitement suivant :

- 2.000 r en 10 séances de 200 r sur le tronc
- 6.300 r lombaires en 2 champs.
- On administre 100 mg de Cortisone par jour.

La malade quitte l'Hôpital en janvier 1954 : les douleurs ont disparu, l'état général est bon.

- En octobre 1955, la malade est en pleine santé apparente.
- o

OBSERVATION N° 2 (Lehmann)

Malade opérée en 1937 pour un épithélioma du sein droit, intervention comprenant un curage ganglionnaire.

- Le 12/2/1954 : pleurésie de la base gauche. On pratique une biopsie : métastase pulmonaire et métastase de la paroi péricardique.

- En mai 1954, on administre :

4.000 r sur l'hémithorax gauche

5.000 r sur la base gauche.

et on ajoute 100 mg par jour de Cortisone.

- Là encore amélioration progressive des signes radiologiques.

- Plus d'un an après, en octobre 1955, la malade est en bonne santé apparente.

o

OBSERVATION N° 3 (Lehmann)

Juin 1953 : Il s'agit d'une malade grabataire à la suite d'une fracture spontanée du col du fémur droit (métastase géodique d'un épithélioma du sein). Elle présente de plus une ostéolyse de D₇ et des troubles digestifs, ainsi qu'une oligurie. On institue le traitement suivant :

Radiothérapie massive associée à la Cortisone.

Août 1953 : Les douleurs ont complètement disparu. La malade est capable de se lever avec des cannes ; la hanche a repris son aspect normal à la Radiographie.

- La malade a vu ensuite évoluer lentement des métastases craniennes, mais il faut signaler qu'elle n'a pas pris régulièrement sa Cortisone.

o

Nous étudierons les conclusions que METREAU et LEHMANN tirent de ces quelques cas, sous 3 rubriques :

- a) action anti-shock
- b) arrêt de l'évolution des métastases
- c) influence sur les lésions cutanées

a) ACTION ANTI-SHOCK

Les auteurs sont d'accord pour constater que Delta-Cortisone, Cortisone et Hydrocortisone s'opposent nettement aux phénomènes de choc ou d'intolérance aux radiations : l'inappétence, l'asthénie, l'hypotension et les troubles digestifs cèdent à l'action de ces dérivés d'une façon rapide, parfois spectaculaire.

METREAU précise qu'il n'en est pas de même avec la D.O.C.A. et la Cortine naturelle qui sont inactives.

LEHMANN signale que l'Hydrocortisone possède l'action la plus nette.

b) ARRET DE L'EVOLUTION DES METASTASES.

Tous les cas étudiés dérivent d'un épithélioma primitif du sein. Mais ici les conclusions des auteurs ne sont pas identiques.

METREAU pense que la Cortisone et l'Hydrocortisone n'ont aucune action sur les lésions cancéreuses elles-mêmes, mais permettent, en réduisant la sensibilité générale aux Rayons X d'augmenter les doses et d'irradier les métastases en totalité jusqu'à stabilisation et guérison apparente.

Il pense également que certaines lésions prises pour des métastases ne seraient que des Radio-lésions profondes susceptibles d'être traitées par Cortisone. Celle-ci pourrait même servir d'épreuve thérapeutique afin de différencier une radiolésion d'une métastase.

LEHMANN, au contraire, s'il précise que la Cortisone isolée n'a pas donné de résultats probants, estime que celle-ci, associée aux Rayons X, possède une action d'arrêt des poussées métastatiques. Il lui attribue un pouvoir OSTEOPLASTIQUE. Ainsi une hanche, siège d'un

cancer secondaire de Type Ostéolytique a-t-elle pu reprendre son aspect normal à la Radiographie.

Fait curieux, il a pu constater chez des malades soumises au même traitement la disparition de lésions de carie dentaire. Selon lui, la Delta-cortisone n'a pas donné de résultats certains. Là encore, l'Hydrocortisone est la plus efficace et il conseille son emploi malgré le régime strict et la surveillance biologique nécessaires.

INFLUENCE SUR LES RADIO-LESIONS

Les conclusions vont ici dans le même sens : Cortisone et Hydrocortisone possèdent une action nette de prévention contre les accidents locaux cutanés et profonds. De plus, lorsque les lésions sont apparues, la Cortisone apporte rapidement une amélioration nette.

Chez certains malades, un érythème et une épidermite apparaissent dès cessation de la Cortisone et disparaissent lors de la reprise de celle-ci.

Chez une malade présentant une radiodermite exsudative et soumise à des prises irrégulières de Cortisone on constate que :

- Lorsqu'on cesse celle-ci, les lésions s'aggravent et deviennent franchement exsudatives
- Au contraire, lorsqu'on reprend ou augmente les doses, les lésions s'assèchent et s'améliorent.

Il est un autre groupe d'affections pour lesquelles, utilisées seules, la Cortisone et la Delta-Cortisone se sont montrées efficaces : ce sont celles du système réticulo-endothélial, notamment les leucémies aiguës et chroniques, lymphosarcomes et maladie de Hodgkin. On a pu montrer que sous l'effet des II-oxy-stéroïdes, les lymphocytes subissent une diminution nette

de l'ordre de 25 %. On connaît par ailleurs la chute des polynucléaires éosinophiles. Mais, alors que la nature de la granulopénie éosinophile reste obscure, celle de la lymphopénie est parfaitement éclaircie. Elle a pour origine la destruction du tissu lymphoïde par ces hormones, comme en témoigne la diminution de volume des ganglions lymphatiques, du thymus et de la rate. Nous ne nous étendrons pas sur ce sujet qui sortirait du cadre de notre étude et qui est déjà mieux connu.

Cependant, pour compléter les quelques observations précédentes, nous décrirons un cas étudié personnellement et qui semble montrer les avantages d'une association Rayons X et Deltacortisone per os dans la maladie de Hodgkin :

OBSERVATION N° 5

M. M., 61 ans. Maladie de Hodgkin avec volumineux foyers ganglionnaires sus-claviculaire et sous-axillaire gauches (biopsie positive) La masse sous-axillaire forme une véritable tumeur très saillante de la grosseur d'un poing (15 x 10 cm), adhérente au plan costal sous-jacent et nettement plus indurée qu'habituellement.

Le 13/I/1958, devant cette forme exceptionnelle avec mauvais état général du malade, prurit accentué, inappétence, amaigrissement, on décide d'associer à la Radiothérapie, dès son début un traitement interne par Deltacortisone à raison de 15 mg par jour, auquel on adjoint un traitement local cutané préventif avec la crème à la Delta-Hydrocortisone étant donné l'importance des surfaces à irradier.

- Tension : 200 Kilovolts ; Filtrage : I Cu et 2 Al - 150 r par séance.

- Dès les 5ème et 6ème séances, on assiste, non sans surprise, étant donné leur dureté et

leur volume, à la fonte rapide des masses ganglionnaires, tandis que l'état général se transforme d'une façon spectaculaire avec cessation complète du prurit, reprise de l'appétit et du poids.

A la 11ème séance, on note la disparition quasi totale des tumeurs. On a nettement la conviction que c'est l'association de la Deltacortisone à la Radiothérapie qui a permis un tel résultat aussi rapidement.

o

Pour terminer, nous proposerons un schéma thérapeutique qui nous paraît applicable sauf cas d'espèce, dans la majorité des cas. Insistons cependant :

- 1° Sur la nécessité d'entreprendre le traitement dès le début des séances de Radiothérapie et même si possible une dizaine de jours avant celui-ci.
- 2° et surtout sur la prolongation des doses d'entretien au moins 15 à 20 jours après cessation du traitement.

POSOLOGIE

1° En cas d'apparition de troubles généraux importants, on utilisera jusqu'à disparition de ceux-ci des doses assez fortes. On pourra utiliser :

soit la Cortisone : 100 à 150 mg par jour
soit l'Hydrocortisone : 75 à 100 mg par jour
soit la Deltacortisone : 25 à 30 mg

puis on réduira par paliers jusqu'à obtenir une dose d'entretien que l'on prolongera assez longtemps comme indiqué plus haut ; et dans ce cas, on aura recours de préférence à la Deltacortisone d'emploi plus facile : 5 à 20 mg/jour.

2° Si l'on recherche seulement un effet de prévention on aura recours dès le début à ces mêmes doses de :

5 à 20 mg par jour (Deltacortisone)

PRECAUTIONS A OBSERVER

- Fractionner les prises dans la journée (4 à 6 prises aux repas).
- surveiller l'apparition de rétention hydrosaline, d'hypertension artérielle, d'œdèmes, d'hypokaliémie qui nécessiteraient :
 - diminution ou suspension totale des doses
 - régime déchloruré strict
 - administration de sels de Potassium

Cependant, ces accidents sont rares avec les posologies moyennes.

- En cas de nécessité adjoindre des antibiotiques (réveil d'infections, infections à bas bruit), des calmants gastriques (dyspeptiques), des hypnotiques doux.

- Rechercher la présence de sucre dans les urines.

- Donner un régime enrichi en protéines (exagération du catabolisme azoté) et pauvre en hydrates de carbone et en graisses.

- Déceler en temps utile un épuisement de la surrénale -(test de Thorn) et y remédier par cessation de la Cortisone et administration d'A.C.T.H.

CONCLUSIONS

-:-

En apportant notre modeste contribution, nous avons tenté de montrer dans cet exposé que :

I.- Par VOIE LOCALE, de contact, les dérivés du type Hydrocortisone et Delta-Hydrocortisone possèdent grâce à leur pouvoir anti-inflammatoire :

a) une action thérapeutique contre les Radio-lésions cutanées survenues après ou au cours de la Radiothérapie, depuis le simple érythème jusqu'aux Radioépidermites exsudatives, Radiodermites ulcéreuses et Radio-nécroses de la peau et des muqueuses.

b) Une action préventive contre les mêmes lésions lorsqu'on les associe dès le début de la Radiothérapie, action préventive permettant ainsi de donner des doses plus élevées avec résultats plus manifestes.

Leur utilisation est très facile et ne donne pas lieu à des manifestations allergiques, ce qui permet de les conseiller de façon courante.

II.- Par VOIE GENERALE, les dérivés du type Cortisone, Hydrocortisone et Delta-Cortisone possèdent de même une action préventive et thérapeutique (pouvoir anti-shock et anti-inflammatoire), contre les accidents généraux et locaux dus aux radiations.

III.- L'ASSOCIATION RAYONS X et CORTISONE, par voie générale semble présenter en clinique de nombreux avantages, en particulier :

- Elle pourrait, dans une certaine mesure, contribuer à stopper l'évolution de certaines métastases cancéreuses.

- Et surtout, elle permet en augmentant les doses, sans grand danger, d'irradier au maximum les lésions cancéreuses.

On peut donc y avoir recours si l'évolution ou l'extension des lésions rend nécessaires une Radiothérapie intensive et sans craindre l'apparition de troubles graves.

Nous laisserons LEHMANN apporter la conclusion : "L'importance et la nouveauté des résultats que nous avons obtenus, paraît justifier l'extension de cette association qui s'est montrée efficace chez des malades dont le traitement pouvait être considéré comme impossible ou inutile."

--

Vu :
Le Président :
signé : H. DESGREZ

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

--

- A. APPAIX, A. PECH, J. AYMARD, M. SIMON
Cortisone et Radiothérapie
Journal français d'O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale V 8 nov.-dec. 1956
p. 723
La cortisone dans le traitement préventif et curatif des accidents de la Radiothérapie en O.R.L.
Presse Médicale V 65 n° 42 25 mai 1957
p. 989
- L. DELHERM
Nouveau Traité d'Electrothérapie
Masson 1951
- P. de GRACIANSKY, GRUPPER, J. CORNU et J. HARDY
Radiodermite scléro-atrophique améliorée par la Cortisone per os et les applications locales d'Hydrocortisone
Bulletin de la Société française de dermato-syphiligraphie 61 II mars 1954 p.106
- F. ELLINGER
Pharmacological studies on irradiated animals : effect of Cortisone on X ray mortality of mice
Proc. of the Society for Experimental Biology and Medicine N° 2 V 80 p. 214
- B.N. HALPERN, A. CUENDET, J.P. MAY
Rôle de la Cortisone associée aux antibiotiques dans la survie des animaux surrénalectomisés exposés à une dose mortelle de Rayons X
Presse Médicale V 61 N° 51 1er Août 1953 p. 1057

L.E. HOUGHTON et coll.

The inhibition of acute X ray damage by
Cortisone

British medical journal N° 4.900 dec.
1954 p. 1313

E.C. LASSER et coll.

Radiation sickness ; a study of its re-
lation to adreno-cortical function and
the absolute eosinophil count

J.A.M.A. V 156 N° 13 27 nov. 1954 p.1292

P. LEHMANN, R.A. THIERREE et Melle METZGER

Essais expérimentaux sur de nouvelles
techniques de Radioprotection de l'orga-
nisme. Action favorable de la Cortisone.
Journal de Radiologie , d'Electrologie
et Archives d'électricité médicale N° 5-6
de 1956 p. 480

Quelques observations d'arrêt prolongé
de l'évolution après traitement par l'as-
sociation Radiothérapie-Cortisone de
métastases graves et multiples de cancers
du sein

Revue du Rhumatisme I janv. 1956 p. 51
Entretiens de Bichat 1957 thérapeutique
p.46

MATHEWSON

Post-radiation inflammation reduced by
Prednisone

New York State Journal of Medicine 46
15 dec. 1956 p. 3.903

P. MERIEL, BOUNHOURE, R. RUFFIE, P. GARRIC,
P. CUQ

Hormonothérapie surrénalienne dans le
traitement des métastases osseuses du
cancer du sein

Société de Médecine, Chirurgie et Phar-
macie de Toulouse

25 mars 1957

J.H. METREAU

De l'utilité de la cortisone dans le
traitement de certains cancers irradiés
Presse Médicale V 64 N° 18 3 mars 1956
p. 399

J. PAPILLON, P. BLONDET, J.F. MONTBARBON et
CHOLLAT

Hydrocortisone et Radionécroses
Journal de Radiologie , d'Electrologie
et Archives d'Electricité Médicale.
N° 5-6 de 1956 p. 463

E. PORTER

Radiology Detroit 58 N° I (janv. 1952)
p. 246
Semaine des Hôpitaux N° 50 6 juillet
1952 p. 2.178

G.A. SANBISTEBAN et coll.

Influence of Cortisone on the mortality
of X irradiated adrenalectomized mice
Endocrinology V 55 N° 6 dec. 1954 p.794

J. TABERNAT

Les Radiodermites
France Médicale 20 2 5 fev. 1957

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

